Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/67/thalidomide-celgene-50-mg-kapsul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L04AX02

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

THALIDOMIDE CELGENE® 50 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 50 mg talidomid
Yardımcı madde: 257.2 mg anhidr laktoz

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül
Üzerinde "THALIDOMIDE 50 mg CELGENE" yazan beyaz, opak sert jelatin kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

65 yaş üzeri ve otolog transplantasyon şansı olmayan MM hastalarında veya 13. delesyonu saptanan MM hastalarında çoklu ajanlı kemoterapi şeması yanında ilk basamakta THALIDOMIDE CELGENE® (talidomid) veya yine uygun kombinasyon kemoterapi şemasıyla bortezomib eklenebilir.

Diğer tüm MM hastalarında en az 2 kür VAD (vinkristin, adriablastin, dekzametazon) ve/veya MP tedavisi sonrası hastalık progresyonu geliştiğinde THALIDOMIDE CELGENE ® (talidomid) veya bortezomib tedavileri başlanabilir.

Talidomid, daha önceki konvansiyonel tedavilere yanıt vermemiş myelodisplastik sendrom hastalarının tedavisinde endikedir.

Talidomid Eritema Nodosum Leprosum'un (ENL) orta dereceden şiddetliye kadar kutanöz tutulumunun akut tedavisinde endikedir. Talidomid, daha önce talidomid ile tedavi edilip tekrarlayan ENL hastalarının tedavisinde de endikedir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Talidomid tedavisinin immunomodülatör ve kemoterapötik ilaç tedavisinde ve talidomid tedavisinin riskleri konusunda deneyimli hekimler tarafından yapılması esastır.

THALIDOMIDE CELGENE® kapsül sadece Talidomid Risk Yönetim Programı'na (TRYP) kayıtlı olan hastalara verilir (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Hekimler ve eczacılar da CELGENE Risk Yönetim Programı'na kayıtlı olmalıdırlar.

Gün içindeki merkezi sinir sistemi etkilerini azaltmak için (örneğin, uyku hali, sedasyon) talidomid normal olarak yatmadan önce tek doz olarak alınır. Aç veya tok karnına alınabilir.

Multipl Myeloma (Yetişkinlerde ve ergenlik çağındakilerde dozaj):

Tedavinin gereken toplam süresi, hastanın toleransına ve hastalığın ilerlemesine göre her hasta için ayrı ayrı belirlenmelidir.

Daha önceden tedavi edilmemiş multipl miyelom hastaları

- Melfalan ve prednizon ile birlikte kullanım: Önerilen günlük talidomid oral dozu 200 mg'dır. Maksimum 6 haftalık 12 tedavi siklusu kullanılmalıdır.

Zayıf performans gösteren yaşlı hastalar için, hastaya günde 50 mg talidomid ile başlanarak ve 4 haftalık bir sürede bu dozu 200 mg'a kadar artırarak hastanın toleransı iyileştirilebilir.

Hastalar tromboembolik olaylar, periferal nöropati, döküntü /deri reaksiyonları, bradikardi, senkop ve uyku hali için izlenmelidir. (bkz. 4.4 ve 4.8) Amerikan Ulusal Kanser (NCI) Enstitüsü'nün Ortak Toksik Kriter (CTC) derecesine göre doz geciktirilmesi, azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir.

En az 2 kür VAD ve/veya MP tedavisi sonrası hastalık progresyonu gelişen diğer tüm MM hastaları

200 mg günlük oral doz olarak başlanmalı, tolerans ve toksisiteye göre haftada 100 mg arttırılarak maksimum 400 mg günlük doz şeklinde uygulanmalıdır. Tolerans ve gözlenen toksisiteye bağlı olarak, daha düşük idame dozları kullanılabilir.

Eritema Nodosum Leprosum (Yetişkinlerde ve ergenlik çağındakilerde dozaj):

Talidomid, akşamları yemekten en az 1 saat sonra, oral yoldan günlük 400 mg tek doz olarak başlanmalıdır. Bu doz, klinik cevaba bağlı olarak 1-4 hafta devam edilmeli ve her 2 haftada bir 100 mg kadar azaltılarak 50 mg idame dozuna ulaşılmalıdır. Toplam tedavi süresi, hastalığın geçmişine, ENL şiddetine ve ENL tekrarlarının sıklığına bağlı olarak her hasta için ayrı ayrı belirlenmelidir. Minimum 7 haftalık toplam tedavi süresi önerilmektedir. Ağırlığı 50 kg'dan az olan hastalar için başlangıç dozu, günlük 300 mg olmalıdır.

Miyelodisplastik sendrom (Yetişkinlerde ve ergenlik çağındakilerde dozaj):

Başlangıç dozu olarak 100 mg talidomid gece yatmadan önce alınır. Yan etki görülmemesi ve ilacın iyi tolere edilmesine bağlı olarak 2 hafta sonra 200 mg ve 1 ay sonra 300 mg talidomid dozu uygulanır.

Tedavi sırasında doz ayarlaması:

Hastalar, tromboembolik olaylar; periferal nöropati, döküntü/deri reaksiyonları; bradikardi ve uyku haline karşı izlenmelidirler (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Oluşan toksisitenin derecesine bağlı olarak dozaj geciktirilebilir veya azaltılabilir.

Tromboembolik Olaylar:

Özellikle ilave olarak trombotik risk faktörü taşıyan hastalara tedavinin en azından ilk 5 ay içinde tromboproflaksi uygulanmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparin veya varfarin gibi profilaktik antitrombotik tıbbi ürünler tavsiye edilmelidir. Risk faktörü taşıyan her bir hasta dikkatle değerlendirildikten sonra, antitrombotik profilaktik ürünlerin verilmesi kararı alınmalıdır (bkz. 4.4, 4.5 ve 4.8).

Hasta, talidomid tedavisi sırasında herhangi bir tromboembolik olay yaşarsa, tedavi durdurulur ve standart antikoagülasyon tedavisine başlanır. Hasta, antikoagülasyon tedavisinde stabilize edildiğinde ve tromboembolik olayın herhangi bir komplikasyonu ortadan kalktığında, yarar-risk değerlendirmesine göre talidomid tedavisine orijinal dozda tekrar başlanabilir. Hasta, talidomid tedavisi sırasında antikoagülasyon tedavisine devam etmelidir.

Periferal nöropati:

Periferal nöropatiye bağlı doz değişimleri Tablo 1'de tanımlanmaktadır.

Tablo 1: Multipl myelomanın teşhis sonrası ilk tedavisinde nöropatiye ilişkin tavsiye edilen THALIDOMIDE CELGENE® doz değişimleri

Nöropatinin şiddeti	**Doz değişimi ve rejim**
Fonksiyon kaybı olmayan Derece 1 (parestezi, halsizlik ve/veya refleks kaybı)	Hastanın klinik inceleme ile izlenmesine devam edilir. Hastanın durumu kötüleşirse %50'ye kadar doz azaltılır.
Derece 2 (fonksiyonların engellenip, günlük yaşam aktivitelerinin engellenmemesi)	%50'ye kadar doz azaltılır veya tedavi kesilir ve hasta klinik ve nörolojik inceleme ile izlenmeye devam edilir. Hiçbir gelişme yoksa veya nöropati ilerliyorsa, tedavi kesilmelidir. Eğer hasta Derece 1 nöropati semptomları gösterirse veya daha iyi olursa ve yarar/zarar uygun ise, tedaviye %50 daha az dozla tekrar başlanabilir.
Derece 3 (günlük yaşam aktivitelerinin engellenmesi)	Tedavi kesilmeli
Derece 4 (sakat bırakan)	Tedavi kesilmeli

Uygulama şekli: Kapsüller bütün olarak bir bardak su ile yutulmalıdır. Ezilmemeli ve çiğnenmemelidir. Gece yatmadan önce tek doz halinde alınmalıdır. Bu hastanın diğer zamanlara göre kendini daha az uykulu hissetmesini sağlar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
Güvenlik ve etkinliği belirlenmediği için THALIDOMIDE CELGENE®'un 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlılar için özel doz önerileri belirlenmemiştir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar: Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir spesifik çalışma yapılmamıştır. Bu hasta popülasyonları için herhangi bir doz önerisi mevcut değildir. Ciddi organ yetmezliği olan hastalar istenmeyen etkiler bakımından dikkatle izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Talidomide veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalar,
- Gebe kadınlar,
- Emzirenler,
- Risk yönetim programında belirtilen, gebeliği engellemek için gerekli kontraseptif yöntemleri kullanmayan veya kullanamayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar,
- Risk yönetim programında belirtilen kontraseptif yöntemleri kullanmak istemeyen veya kullanamayan cinsel olgunluğa ulaşmış erkekler,
- Risk yönetim programındaki açıklamaları her ne sebeple olursa olsun anlayamayan veya uygulayamayan hastalar.

4.4.Özel kulanım uyarıları ve önlemleri

TERATOJENİK ETKİLER:

Talidomid, gebelik sırasında alındığı takdirde, ciddi özürlü bebek doğumlarına veya bebeğin anne karnında ölmesine neden olabilir. Gebe kadın tarafından, gebeliği sırasında alınan tek bir doz (1 kapsül) bile ciddi özürlü bebek doğumlarına neden olabilir. Talidomid; ilaç kullanımından 4 ay önce gebe kalma riski taşıyan, gebe veya ilacın kullanımı sırasında ya DA ilacın bırakılmasından sonraki 4 hafta içinde gebe kalma riski olan kadınlar tarafından kesinlikle kullanılmamalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalarda, iki etkin kontraseptif metodun birlikte kullanılması şarttır. Talidomid, ilaç alan hastaların spermlerinde bulunduğu için, erkek hastalar, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarla cinsel ilişki sırasında prezervatif kullanmalıdırlar.
Bu toksisite nedeniyle ve fetusun talidomide maruz kalma riskini en aza indirme çabasıyla,

THALIDOMIDE CELGENE® 'nin sadece, özel bir risk yönetim programı (TRYP) denetiminde pazarlanması onaylanmıştır.

Bu risk yönetim programı denetiminde, sadece programa kayıtlı olan hekimler reçete edebilirler ve programa kayıtlı eczacılar ilacı hastaya verebilirler. Ayrıca hastaların da ilaçlarını alabilmeleri için risk yönetim programının kuralları konusunda bilgilendirilmiş, bu kurallara razı, risk yönetim programına kayıtlı ve kurallara uyumlu olması gerekmektedir.

Tüm hastalar için kurallar ve izleme prosedürleri

Talidomidin gebelik sırasında kullanılması durumundaki teratojenite riskini iyi bilen ve risk yönetim programına kayıtlı olan bir hekim tarafından THALIDOMIDE CELGENE® reçetelendirilebilir.

Talidomid kullanımı, "Bilgilendirilmiş Olur ve Kayıt Formu"nu bizzat kendisi veya yasal velisi/vasisi imzalayarak yazılı anlaşma yapan hastalarla sınırlandırılmıştır. Hasta ilacın potansiyel yan etkileri ve riskleri, fötal ölüm riski ve ciddi özürlü bebek doğumları, anne sütü alan çocuklarda potansiyel toksisitesi ve talidomid tedavisine başlamadan önce, tedavi sırasında ve tedavinin bitiminden sonra alınması gereken önlemler ile ilgili tamamıyla bilgilendirildikten sonra, hastadan onay imzası alınacaktır.

Talidomid, sadece hekim hastayı bu tedaviyi almaya uygun bulduktan sonra hastaya reçetelendirebilir. Hekim, kısa ürün bilgilerinde ve risk yönetim programında belirtilen gerekli tüm araştırma ve sorgulamaları tamamlamalı ve ilacın kullanımının hastaya olan potansiyel yararlarının, potansiyel risklerinden ağır bastığını belirlemelidir.
Hiçbir hastaya 28 günlük tedavi süresini aşan bir talidomid reçetesi yazılmamalıdır.

TRYP'na kayıtlı olmayan hekimlerin THALIDOMIDE CELGENE® reçetesi yazmaları yasaklanmıştır .

Hekim hastasına talidomid başlamadan önce ve hastasının her aylık vizitinde, gerekli tüm testleri tamamlamalı ve talidomid kullanımıyla ilgili potansiyel riskler hakkında hastasını bilgilendirmeli ve dikkate alınması gereken uyarı ve önlemleri anlatmalıdır.

Talidomid ile tedavi sırasında veya tedavinin durdurulmasından sonraki 8 hafta içinde hastada gözlenen herhangi bir şüpheli yan etki, derhal CELGENE'e ve yasal düzenlemeler çerçevesinde yerel sağlık otoritelerine bildirilmelidir.

Hastalar, talidomid tedavisinin bitiminden sonraki 8 hafta içinde veya talidomid tedavisi sırasında, kan ve sperm bağışlamamaları ve talidomidi başkalarıyla paylaşmamaları konusunda bilgilendirilmelidirler.

Kadın hastalar için ek kurallar ve izleme prosedürleri

Çocuk doğurma potansiyeli olmayan yetişkin kadınlar ve ergenlik çağındaki kızlar:

Histerektomi geçirdiğini veya 24 aydan uzun süredir postmenopozal dönemde olduğunu bildiren yetişkin kadın hastalarda, hekim talidomid tedavisine başlamadan önce hastanın histerektomi veya postmenopozal durumunu doğrulayacak gerekli tetkikleri yapmalıdır. Kanser tedavisinden sonra görülen amenore çocuk doğurma potansiyelini ortadan kaldırmaz. **Hekim, ergenlik çağındaki kızlarda çocuk doğurma potansiyeli olup olmadığını belirlemelidir. Hekim, yetişkinlerde ve ergenlik çağındakilerde talidomid tedavisine başlamadan önce; hastanın gebe olmadığını tespit etmelidir.**

Çocuk doğurma potansiyeli olan yetişkin kadınlar ve ergenlik çağındaki kızlar:

Histerektomi geçirmemiş veya 24 aydan uzun süredir post-menopozal dönemde olmayan hastalarda hekim talidomid tedavisine başlamadan önce, her aylık reçetenin yazılması sırasında ve **ilacın alınması izninin uzatılmasında, hastanın gebe olmadığını gerekli testlerle tespit etmelidir.**

Bu tetkiklerin yeterli olarak değerlendirilebilmesi için, ilacın ilk verilişinden önce, her aylık reçeteden önce ve ilaç alma izninin alınmasından önce 24 saat içinde yapılan **kanda/ idrarda** gebelik testinde negatif sonuç yazılı olarak alınmalıdır. Her reçete için hastalar, kontrasepsiyonun kullanımı ile ilişkili olarak doğru şekilde bilgilendirilmelidirler.

Yetişkin ve ergenlik çağındaki erkekler için ek kurallar ve izleme prosedürleri

Erkek hastalar başarılı bir vazektomi geçirmiş olsalar bile, talidomid spermde bulunduğu için, her cinsel ilişkide prezervatif kullanmaları konusunda eğitilmelidirler. Hastalar, doğum anomalisi riskleri, diğer istenmeyen etkiler ve talidomid tedavisi ile ilişkili riskleri en aza indirmek için gerekli olan önemli önlemler konusunda bilgilendirilmelidirler.

Kontrasepsiyonda Uyulması Gereken Kurallar:

Hekim hastanın gebe kalma riskini değerlendirmeli ve gerekli kontraseptif metodların kullanımı hakkında hastayı bilgilendirmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan yetişkin kadınlar ve ergenlik çağındaki kızlar:

Çocuk doğurma potansiyeli olan her bayan hasta talidomid tedavisine başlamadan en az 1 ay önce, tedavi süresince ve tedavi bittikten sonra 1 ay daha güvenilir kontraseptif metodlar kullanmalıdır. Bu hastalarda güvenilir kontrasepsiyon; AYNI ZAMANDA bir yüksek etkinlikte kontrasepsiyon metodu (rahim içi araç, oral, enjeksiyon veya implant hormonal kontraseptif, tüplerin bağlanması veya eşinin

vazektomi yaptırması) İLE bir etkin metodun (diyafram, servikal kapak veya eşinin prezervatif kullanması) BİRLİKTE kullanılması demektir.

Yetişkin ve Ergenlik Çağındaki Erkek Hastalar:

Erkek hastalar, çocuk doğurma potansiyeli olan birisi ile her cinsel ilişki sırasında prezervatif kullanmalıdırlar. Tedavi bittikten sonra 4 hafta daha prezervatif kullanmaya devam etmelidirler.

Erkek hastanın lateks veya poliüretana alerjisi olması durumunda, birlikte olduğu kişinin en az bir yüksek etkinlikte kontaseptif yöntem kullanması gerekmektedir. Talidomid kullanan hasta ile cinsel ilişkinin başlamasından en az 1 ay önce bu kişide kontrasepsiyon başlatılmalı ve Talidomid tedavisi süresince ve tedavinin sonlandırılmasından sonra 1 ay daha devam edilmelidir.

Melfalan ve Prednizon içeren diğer tedaviler ile birlikte kombine olarak talidomid'in uygulandığı hastalarda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) riski artmıştır.

THALIDOMIDE CELGENE®'un reçetelendirme prosedürü:

Hastasının tedavisi için THALIDOMIDE CELGENE® kullanmak isteyen bir hekim ilk olarak risk yönetim programına kaydolmalıdır. Hastada gereken tüm uygunluk kontrolleri yapılır ve hasta bilgilendirilmiş olur ve kayıt formu doldurularak hekim, hastayı da risk yönetim programına kaydeder.

TRYP Merkezi'ne form fakslanarak hasta kayıt edildikten sonra hekim, hasta anketini tamamlaması için, hastadan TRYP Merkezi'ni aramasını ister- bu genellikle hekimin ofisinde yapılır. Daha sonra hekim TRYP Merkezi'ni arar ve hekim anketini doldurarak Reçete Onay Numarası'nı alır ve reçete üzerine yazar. Bu anket hekimin hastasının tetkikleri ve bilgilendirilmesi ile ilgili tüm sorumluluklarını yerine getirdiğinden emin olması için gereklidir.

Hasta reçeteyi eczaneye götürür. Henüz kayıtlı değilse, eczacı da TRYP merkezine kayıt olur. Eczacı, ilacı her vermesi istendiği zaman, İlaç Verme Onayı almak için TRYP Merkezi'ni aramalıdır.

TRYP merkezi, hastanın uygunluğunu kontrol eder ve hastayı TRYP'na kaydeder. Eğer hastanın uygunluğu ile ilgili bir sorun varsa, TRYP merkezi reçeteyi yazan hekim ile temasa geçer.

Tüm kişiler -hekim, eczacı, hasta- TRYP merkezine kayıtlı ve tüm anketler tamamlandıysa TRYP Merkezi eczacıya İlaç Verme Onayı Numarası'nı verir. İlaç hastaya aylık, 28 günlük tedavi dönemleri halinde verilecektir.

Aylık reçeteler:

Hasta her ay reçetesinin yazılması için hekime gider. Hekim hastası için gerekli klinik ve laboratuvar kontrollerini (gebelik testi de dahil) yapar.

Kontroller neticesinde uygun sonuçlar alındığında hekim hastasının aylık reçetesini yazar. Hekim, TRYP Merkezi'ni arar ve hastasına uygun Hekim Anketi'ni tamamlar.

İlacı almaya uygun olan hastanın reçetesi için merkez tarafından bir Reçete Onay Numarası verilecektir. Bu izin numarası 7 gün için geçerli olacaktır. Aylık reçeteyi yazan hekim, aldığı reçeteye onay numarasını reçete üzerine yazacaktır.

Hasta aşağıdaki şemaya göre, kısa bir telefon anketini tamamlamalıdır:

Ayda bir: Çocuk doğurma potansiyeli olan yetişkin kadınlar,

Ergenlik çağındaki kızlar,

Yetişkin ve ergenlik çağındaki erkekler.

6 ayda bir : Çocuk doğurma potansiyeli olmayan yetişkin kadınlar.

Hasta, anketi tamamladığında ilacını almak için TRYP merkezine kayıtlı eczaneye gider.

Hasta, reçete onay numarası yazılı reçetesini eczacıya verdiğinde, eczacı TRYP Merkezi'ni arar (tüm hastalar için). Reçete Onay Numarası TRYP Merkezi'ne verildikten sonra, TRYP Merkezi ilacın hastaya verilip verilmemesini kesinleştirecektir. Eğer reçete onay numarası doğruysa ve hala geçerliyse, hasta anketi doğru şekilde tamamlamışsa ilacın verilmesine izin verilecektir.

Derin venöz tromboz ve pulmoner embolizm:

Talidomid ile tedavi edilen hastalarda artan derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm (PE) riski bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Risk tedavinin ilk 5 ayı boyunca en yüksek düzeyde görülmektedir. Tromboprofilaksi ve dozlama/antikoagülasyon tedavisi önerileri bölüm 4.2'de verilmektedir.

Daha önceden tromboembolik olaylar yaşanmış olması veya eritropoietik maddelerin veya hormon replasman tedavisi gibi diğer maddelerin birlikte uygulanması da bu hastalarda tromboembolik olay riskini arttırabilir. Dolayısıyla, bu maddeler prednizolon ve melfalan ile birlikte talidomid alan multipl miyelom hastalarında dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Özellikle, 12 g/dL'nin üzerinde bir hemoglobin konsantrasyonunda eritropoietik maddeler kesilmelidir. Hastalara ve doktorlara tromboembolizm belirtilerini ve semptomlarını gözlemeleri önerilmektedir. Hastalara, nefes darlığı, göğüs ağrısı, kol veya bacak şişmesi gibi semptomlar görülmesi halinde tıbbi bakım desteği istemeleri söylenmelidir.

HIV hastaları için özel uyarılar:

Uzun süre tedavi edilen HIV hastalarındaki güncel bilgimiz doğrultusunda, viral yükün bir modifikasyonu er-geç oluşabilir ve bu nedenle bu vakalarda düzenli bir izleme önerilmektedir. Zalsitabin, didanosin, stavudin, vinkristin ve bortezomib ek advers etkilere bağlı olarak periferik nöropati şiddetini veya riskini artırabilir. Klinik izleme önerilmektedir.

Uyuşukluk, uyku hali ve sedasyon:

Talidomid, sık sık uyuşukluk, uyku hali ve sedasyona neden olur. Hastalar, uyuşukluğun problem olabileceği durumlardan kaçınmaları ve hekim önerisi olmaksızın uyuşukluğa neden

olan diğer ilaçları almamaları konusunda uyarılmalıdırlar. THALIDOMIDE CELGENE®, alkolün neden olduğu uyuşukluğu şiddetlendirebilir.
Dikkat gerektiren işlerin yapılması için gerekli mental ve/veya fiziksel yetenekleri olumsuz etkileyebileceği konusunda hastalar uyarılmalıdır.(bkz 4.7)

Periferik nöropati:

Periferik nöropati, talidomid tedavisinin geri dönüşümsüz zararlara sebep olabilen, yaygın olarak görülen ve potansiyel olarak riskli bir yan etkisidir (bkz. 4.8). Periferik nöropati genellikle aylar süren kronik kullanım sonrasında oluşur, bununla beraber, kısa süreli kullanım sonrasında görülen vakalar da mevcuttur. Kümülatif doz ile korelasyon net değildir. Semptomlar, talidomid tedavisinin durdurulmasından bir süre sonra oluşabilir ve yavaşça ortadan kalkabilir veya hiç kalkmayabilir.
Eğer hastada periferik nöropati görülürse, bölüm 4.2'de verilen doz ve değişiklik programı takip edilmelidir.
Hastaların nöropati semptomları için dikkatlice izlenmesi önerilmektedir. Semptomlar parestezi, diastezi, rahatsızlık, koordinasyon bozukluğu veya halsizliktir.

Hastalarda talidomid tedavisi başlamadan önce ve başlangıcından itibaren bir ay içinde klinik ve elektrofizyolojik incelemeler 6, 12 ve 18. aylarda ve tedavi bitiminden itibaren yılda bir kez rutin izlemenin yapılması önerilmektedir.

Hastalara karıncalanma, uyuşma ve paresteziyi bildirmeleri önerilir. Hastalar aylık olarak sorgulanmalı ve ellerde ve ayaklarda uyuşukluk, karıncalanma ve ağrı gibi periferik nöropati belirti ve semptomları yönünden klinik olarak değerlendirilmelidirler. Periferik nöropati semptomları gözlendiğinde, duyusal sinir potansiyeli amplitüdlerinin (SNAP) ölçümünü içeren elektrofizyolojik test yapılmalıdır.

Talidomidin neden olduğu nöropati kesinleştiğinde, daha fazla zararın önlenmesi için tedavinin durdurulması gereklidir. Nöropati ile ilişkili olduğu bilinen ilaçlar (örneğin; zalsitabin, didanosin, stavudin, vinkristin ve bortezomib) talidomid alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. 4.5).

Talidomidin, geri dönüşümsüz nötropeniye neden olduğu bilinmektedir. İlaç mevcut nötropeniyi şiddetlendirir ve bu yüzden bu tip hastalarda yararları risklerinden daha ağır basmıyorsa kullanılmamalıdır.

Baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyon:

Talidomidin baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyona neden olabileceği hastalara hatırlatılmalıdır. Bu nedenle, hastalar, yatar pozisyondan ayağa kalkarken birkaç dakika dik oturmalıdırlar.

Nötropeni:

Nötropeniyi içeren azalan beyaz kan hücrelerinin sayısı, talidomidin klinik kullanımı ile ilişkili olarak rapor edilmiştir. Tam nötrofil sayısı (ANC) $<750/mm^3$ ($0.75x10^9/L$) olan hastalarda tedavi başlatılmamalıdır. Eğer bu sayı $500/mm^3$'ün altına düşerse, tedavi durdurulmalıdır. Nötropeniye yatkın olan hastalarda, örneğin HIV ve miyeloma hastalarında, beyaz kan hücresi sayısı izlenmelidir.

Senkop ve bradikardi:

Hastalar senkop ve bradikardi için izlenmelidir. Dozun azaltılmasına veya tedavinin kesilmesine gerek duyulabilir.

Cilt reaksiyonları:

Eğer herhangi bir zamanda hasta Stevens-Johnson sendromu gibi toksik bir cilt reaksiyonu yaşarsa, tedavi kalıcı olarak kesilmelidir.

Böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalar:

Ağır böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalar yan etkiler için dikkatlice izlenmelidir.

Laktoz intoleransı:

Kapsüller laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Diğer uyarılar:

Hastalar sadece reçetelendiği şekilde THALIDOMIDE CELGENE® kullanmaları ve talidomidlerini başkalarıyla paylaşmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Hastalar talidomid tedavisi sırasında veya tedavi bitiminden sonra 8 hafta içinde kan ve sperm bağışı yapmamaları ve talidomidlerini paylaşmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Talidomid sitokrom P450 izoenzimlerinin zayıf bir substratıdır. Bu nedenle klinik olarak CYP enzim sistemi ile metabolize olan tıbbi ürünler ile önemli etkileşimleri olası değildir.

Diğer ilaçların sedatif etkilerinin artışı:

Talidomidin, barbitüratlar, alkol, klorpromazin ve rezerpinin sedatif etkilerini artırdığı rapor edilmiştir. Talidomid, morfin türevlerinin, benzodiazepinlerin, diğer anksiyolitiklerin, hipnotiklerin, sedatif antidepresanların, nöroleptiklerin, sedatif H_1 antihistaminiklerin, santral antihipertansiflerin ve baklofenin etkilerini artırır.

Talidomid uyuşukluk yapan tıbbi ürünler ile birlikte verildiğinde önlemler alınmalıdır.

Periferik nöropatiye neden olduğu bilinen tıbbi ürünler:

Periferik nöropatiye neden olduğu bilinen ilaçlar, talidomid alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdırlar. Zalsitabin, didanosin, stavudin, vinkristin ve bortezomib ile kombinasyonda periferik nöropati riskinin arttığı görülmüştür (Bkz. 4.4).

Bradikardi etkisi:

Talidomidin bradikardiyi indükleme potansiyeline bağlı olarak, torsades de pointes'e neden olan ilaçlarla, beta blokör veya antikolinesteraz ajanlar gibi aynı farmakodinamik etkiye sahip tıbbi ürünler ile kullanıldığında önlem alınmalıdır.

Doksorubisin:

Neoplastik malign hastalıkların ve tedavilerinin birçoğunun, trombotik ve trombo-embolik olayların riskini artırdığı bilindiği için, doksorubisin ile tedavi edilen hastalarda, talidomidin ek bir etkisi er veya geç oluşabilir (bkz. 4.8).

Oral kontraseptifler:

Talidomid hormonal kontraseptiflerle etkileşmez. 10 sağlıklı kadında, 1.0 mg noretindron asetat ve 0.75 mg etinil estradiol içeren tek bir doz uygulaması sonrasında noretindron ve etinil estradiol'ün farmakokinetik profilleri incelenmiştir. Talidomidin 200 mg/gün değerine kadar olan sabit dozların kullanıldığı, talidomidle birlikte veya talidomidsiz çalışmalarda elde edilen sonuçlar benzerdir. Ancak kombine hormonal kontraseptifler venöz tromboembolik riski artan hastalarda önerilmemektedir.

Önemli non-talidomid ilaç etkileşimleri- hormonal kontraseptiflerle etkileşen ilaçlar:

Lopinavir, nevirapin, efavirenz, griseofulvin, rifampin, rifabutin, fenitoin veya karbamazepin gibi sitokrom P450 indükleyici ajanların, hormonal kontraseptif ajanlarla beraber kullanımı, kontrasepsiyonun etkinliğini azaltabilir. Bu yüzden, bu ilaçların bir veya birden fazlası ile tedavi olması gereken, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, iki farklı etkin kontrasepsiyon metodu kullanmalıdırlar.

Varfarin:

Sağlıklı gönüllülerde 200 mg talidomidin günde 4 defa 4 gün boyunca çok doz uygulanması ile Uluslararası Normalize Edilmiş Oran Parametresinde (INR) bir etki görülmemiştir.

Ancak varfarin kortikosteroidlerle kullanıldığında potansiyel olarak metabolizmasının hızlanmasına bağlı olarak talidomid - prednizolon tedavisinde olduğu gibi tedavi bitiminden sonraki ilk haftalar boyunca da, kanser hastalarında trombozis riskinin artmasından dolayı, INR değerlerinin yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Digoksin:

Talidomid digoksin ile etkileşmez. 18 sağlıklı gönüllü erkekte 200 mg talidomidin çoklu doz uygulanmasının digoksinin tek doz farmakokinetiği üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Buna ek olarak 0.5 mg digoksinin tek doz uygulanmasının talidomidin farmakokinetiği üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Multipl myeloma hastalarında etkinin farklı olup olmayacağı bilinmemektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, gebeliğin önlenmesi için risk yönetim programında verilen uygun kontraseptif metodlar kullanılmadığı sürece, talidomid kullanmamalıdırlar. Erkek hastalar, risk yönetim programında belirtilen uygun kontraseptif metodları kullanmalıdırlar (Bkz. 4.4.).

Eğer bir kadın hasta veya erkek hastanın kadın partnerinin dönemi gecikir veya geciktiğinden şüphelenirse veya menstrüel kanamada herhangi bir anormallik varsa veya gebe olduğundan şüpheleniyorsa, hastaya bir gebelik testi ve konsültasyon yapılmalıdır.

Talidomid tedavisi sırasında bir hastada gebelik oluşur ise, talidomid tedavisine derhal son verilmelidir. Hasta veya gebe partner, daha fazla değerlendirme ve konsültasyon için teratolojide uzman olan bir doğum uzmanına veya jinekoloğa yönlendirilmelidir.

Talidomid, ilacı alan hastaların spermlerinde mevcut olduğu için, talidomid alan erkekler, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarla cinsel temas sırasında her zaman lateks prezervatif kullanmalıdırlar (bkz. 4.4).

Gebelik dönemi

Talidomid, gebelikte kesinlikle kontrendikedir.

Talidomidin ciddi doğum anomalileri ve fetal ölümle sonuçlanan teratojenik etkilere neden olduğu bilinmektedir. Gebe kadınlar tarafından alınan tek bir doz bile **ciddi** doğum anomalisine yol açabilir. Talidomide maruz kalan gebeliklerin yaklaşık %30'unda görülen ciddi doğum anomalileri şunlardır: alt veya üst ekstremitelerde ektromeli (ameli, fökomeli, hemimeli), dış kulak yolunun anormal mikrotiası (olmaması veya eksik olması) , orta ve iç kulak lezyonları (az sıklıkta), oküler lezyonlar (anoftalmi, mikroftalmi), konjenital kalp rahatsızlığı, renal anormallikler. Diğer anormallikler de daha az sıklıkta gözlenmiştir. Kontraseptif önlemlere rağmen, talidomid tedavisi sırasında gelişen gebelik, ciddi malformasyon riski veya doğmamış bebeğin ölüm riskini taşır.

Laktasyon dönemi

Talidomid emzirme sırasında kontrendikedir. İnsanlarda talidomidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda talidomid anne sütüne geçmektedir. Bu yüzden talidomid tedavisi sırasında emzirme işlemine son verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Klinik öncesi güvenlilik verilerine göre tavşanlarda yapılan bir çalışmada, talidomidin erkeklerin testislerinde dejenerasyona neden olmasına rağmen erkek veya kadınlarda fertilite indeksi üzerinde bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir.

Talidomid ile tedavi edilen annelerin yavrularında fertilite ve gebelik indeksi azalmaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri üzerine bir çalışma yapılmamıştır. Ancak talidomid bulanık görme ve uyku haline neden olabilir. Hastalar, talidomid tedavisi sırasında araç ve makine kullanmamaları veya tehlikeli görevler yapmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Hastaların çoğunda yan etki beklenir. Talidomidin melfalan ve prednizon ile birlikte

kullanımıyla ilişkili en yaygın gözlenen istenmeyen etkiler: nötropeni, lökopeni, kabızlık, uyku hali, halsizlik, parestezi, periferik nöropati, anemi, lenfopeni, trombositopeni, baş dönmesi, diastezi, titreme ve periferik ödem.

Talidomidin melfalan ve prednizolon ile kombine kullanımıyla ilişkili klinik olarak önemli istenmeyen etkiler, derin ven trombozu ve pulmoner embolizm, bradikardi, periferik nöropati, ortostatik hipotansiyon, Stevens Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekroliz de dahil olmak üzere ciddi deri reaksiyonları, senkop, bradikardi ve uyuşukluk. (bkz. 4.2, 4.4 ve 4.5)
Periferik nöropati, geri dönüşümsüz hasar ile sonuçlanabilen, talidomid tedavisinin potansiyel olarak ciddi, yaygın görülen bir advers etkisidir. Periferik nöropati, genellikle birkaç aylık kronik kullanım sonrasında oluşur, bununla beraber kısa süreli kullanım sonrasında da oluştuğuna dair raporlar bulunmaktadır. Kümülatif doz ile korelasyon açık değildir. Semptomlar, talidomid tedavisinin durdurulmasından bir süre sonra oluşabilir ve yavaş yavaş ortadan kalkabilir veya hiç kalkmayabilir.

Talidomid, kontrollü ve kontrollü olmayan çalışmalara multiple myeloma, eritema nodosum leprosum, HIV pozitif hastalar ve diğer birçok endikasyonda geçtiğimiz 20 yılda incelenmiştir. Bu araştırmalarda elde edilen talidomidin güvenlik profili ile ilişkili birçok sonuç mevcuttur.

Tablo 2, ilaç tedavisi ile ilişkili advers etkileri içermektedir. Sıklıklar esas olarak karşılaştırmalı klinik çalışma araştırmaları sırasında, daha önce tedavi edilmemiş multipl myeloma hastalarında talidomid ile kombine kullanılan melfalan ve prednizolonun etkisi üzerindeki gözlemlere dayanmaktadır

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubu içinde, yan etkiler azalan şiddete göre sınıflandırılırlar.

Tablo 2: IFM 99-06 çalışmasında Melfalan ve prednizon ile kombine olarak kullanılan talidomid ile görülen yan etkilerin sıklığı.

Sistemler	**Çok yaygın (≥1/10)**	**Yaygın (≥1/100 - <1/10)**
Enfeksiyon ve enfestasyonlar		Pnömoni
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni Lökopeni Anemi Lenfopeni Trombositopeni	
Psikiyatrik hastalıkları		Konfüzyonal durum Depresyon
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik nöropati* Titreme Baş dönmesi Parestezi Diastezi Uyku hali	Koordinasyon bozukluğu
Kardiyak hastalıkları		Kardiyak yetmezlik Bradikardi
Vasküler hastalıkları		Derin ven trombozu*
Solunum sistemi, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Pulmoner embolizm* İntersitisiyel akciğer hastalığı Bronkopnömopati Dispne
Gastrointestinal hastalıkları	Kabızlık	Kusma Ağız kuruluğu

Sistemler	Çok yaygın (≥1/10)	Yaygın (≥1/100 - <1/10)
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Toksik deri erüpsiyonu Deride kuruluk Döküntü
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Periferik ödem	Pireksi Asteni Kendini iyi hissetmeme

***** Tromboembolik olaylara ilişkin aşağıdaki detaylı bölüme bakınız.

Pazarlama sonrası talidomid ile ilişkili olan kaynak gösterilen çalışmada görülmeyen yan etkiler şunlardır: toksik epidermal nekroliz, hipotiroidi, bağırsak tıkanması ve cinsel bozukluk.

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları:

Kombinasyon tedavilerinde hematolojik bozukluklar için advers reaksiyonlar Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: IFM 99-06 çalışmasında melfalan, prednizon (MP) ve melfalan, prednizon ve talidomid (MPT) kombinasyonları için hematolojik bozuklukların karşılaştırılması.

	n (hastaların %'si)	
	MP (n= 193)	**MPT (n=124)**
	Sınıf 3 ve 4*	
Nötropeni	57 (29.5)	53 (42.7)
Lökopeni	32 (16.6)	32 (25.8)
Anemi	28 (14.5)	17 (13.7)
Lenfopeni	14 (7.3)	15 (12.1)
Trombositopeni	19 (9.8)	14 (11.3)

- WHO Kriteri

Standart tedavilerin başarısız olmasından sonra multipl myeloma tedavisi ve Eritema Nodosum Leprosum tedavisi

Talidomid kullanımı ile ilişkili en yaygın gözlenen advers reaksiyonlar uyku hali ve duyusal periferik nöropatidir.

Teratojenite:

Talidomid ile ilişkili en ciddi toksisite teratojenitedir. Esasen fökomeli veya fetüsün ölümü gibi ciddi doğum anomalisi riski, kritik gebelik periyodu sırasında oldukça yüksektir. Kritik periyod, en son menstrüel periyoddan 35-50 gün sonrası aralığında tahmin edilmektedir. Kritik periyodun dışındaki diğer potansiyel ciddi doğum anomalisi riski bilinmemektedir. Talidomid, gebelik sırasında hiçbir zaman kullanılmamalıdır (bakınız 4.4. ve 4.6.).

Tromboembolik olaylar:

Melfalan veya prednizon içeren diğer tedaviler ile birlikte kombine olarak talidomidin uygulandığı hastalarda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm (PE) riski artmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Periferik nöropati:

Periferik nöropati, geri dönüşümsüz hasara yol açabilen talidomid ile tedavide yaygın görülen, potansiyel olarak şiddetli bir advers etkidir (bkz. Bölüm 4.4). Periferal nöropati, birkaç ay süreyle kronik kullanım sonrasında genellikle oluşur, bununla birlikte, daha kısa süreli kullanım sonrasında da görülmüştür. Kümülatif doz ile korelasyonu kesin değildir. Semptomlar, talidomid tedavisinden bir süre sonra oluşabilir ve yavaş yavaş ortadan kaybolabilir veya hiç kaybolmaz.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

14.4 g'a kadar olan dozlarda, literatürde 18 doz aşımı vakası bildirilmiştir. Hiçbir ölümcül sonuç rapor edilmemiştir ve tüm doz aşımı hastaları komplikasyon görülmeksizin iyileşmişlerdir. Talidomid doz aşımı için herhangi bir spesifik antidot yoktur. Doz aşımı durumunda, hastanın yaşam belirtileri izlenmeli ve kan basıncını ve solunum durumunu korumak için uygun destek bakım yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: immünosüpresif ajan

ATC kodu: LO4AX 02.

Talidomidin kiral bir merkezi vardır ve klinik olarak +R ve -S talidomid rasemik karışımı olarak kullanılır. Talidomidin aktivite spektrumu tam olarak karakterize edilmemiştir.

Talidomid önemli immunomodülatör anti-enflamatuvar ve potansiyel antineoplastik aktivite göstermektedir. *İn vitro* çalışmalardan ve klinik çalışmalardan elde edilen veriler, talidomidin immünolojik, anti-enflamatuvar ve anti-neoplastik etkilerinin, aşırı tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) üretiminin supresyonu ile lökosit göçünde yer alan seçilmiş hücre yüzey adhezyon moleküllerinin modülasyonunu azaltması ile ve anti-anjiyojenik aktivite ile ilişkili

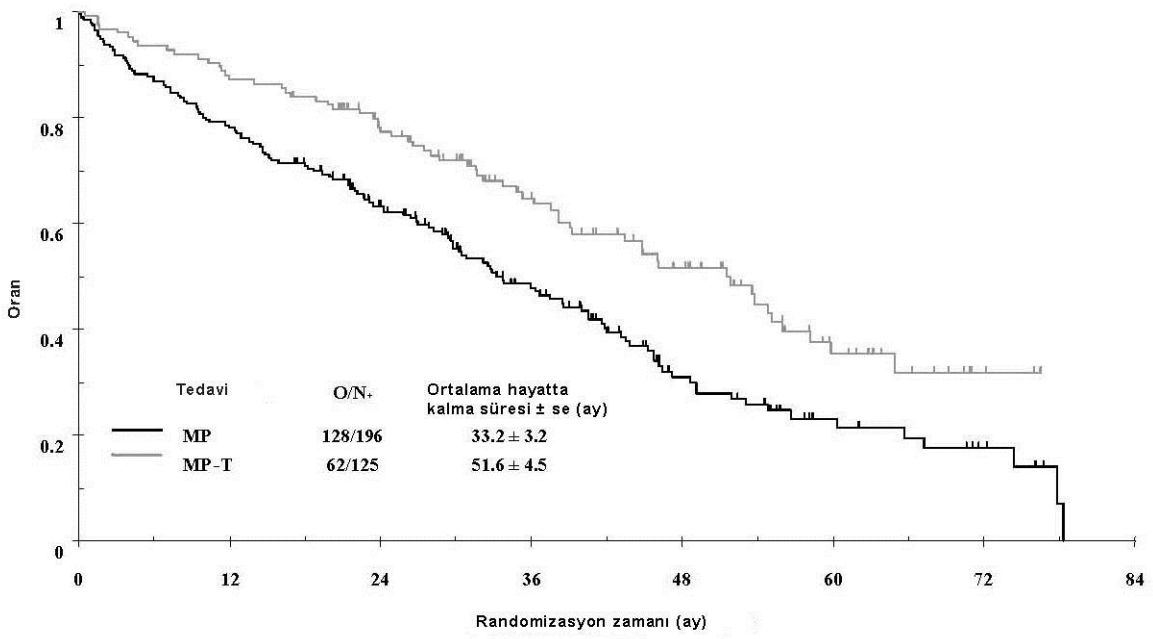
olabileceğini akla getirmektedir. Talidomid ayrıca, barbitürat olmayan merkezi olarak aktif hipnotik bir sedatiftir. Herhangi bir anti-bakteriyel etkisi yoktur.

Klinik etkililik:

IFM 99-06, faz III, randomize, açık etiketli, paralel grup, çok merkezli bir çalışmadan alınan sonuçlar, yeni teşhis edilen multipl myeloma hastalarının tedavisinde talidomid ile melfalan ve prednizolon (MPT) birlikte 6 haftalık 12 siklus halinde kullanıldığında hayatta kalma avantajı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, hastalar 65-75 yaş arasındadır, bunların %41'i (183/447) 70 yaş veya daha üzeridir. Ortalama doz 217 mg'dır ve hastaların %40'ından çoğu 9 tedavi siklusu almıştır. Melfalan ve prednizolon her bir 6 haftalık siklusta 1. günden itibaren 4. güne kadar sırasıyla 0.25 mg/kg/gün ve 2 mg/kg/gün dozuyla verilmiştir.

Protokol analizine ilave olarak, IFM 99-06 çalışması için ilave 15 aylık takip verisi sunan bir güncelleme yürütülmüştür. Ortalama hayatta kalma süresi MPT ve MP gruplarında 51.6 ± 4.5ay ve 33.2 ± 3.2ay olup, (güven aralığı %97.5, sırasıyla ±0.42; ±0.84'tür). Bu 18 aylık fark MPT kolundaki 0.59'luk ölüm riskinin azalma oranı ile istatistiksel olarak anlamlıdır, (güven aralığı %97.5, sırasıyla ±0.42; ±0.84 ve p-değeri <0.001'dir.) (Bkz. Şekil 1).

Şekil 1: Tedaviye göre toplam hayatta kalma



5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Talidomidin gastro-intestinal yoldan emilimi yavaştır. Uygulama sonrası plazmadaki maksimum konsantrasyonuna 2-5 saatte ulaşır. Talidomidin gıda ile beraber verilmesi emilim miktarını değiştirmez, ancak emilimin başlamasını geciktirir.

1. gün (200 mg/gün tek doz sonrası) ve 18. gün (200 mg/gün multipl doz sonrası) farmakokinetik parametreler ortalama ve standart sapma olarak şu şekildedir: C_{maks} (µg/ml) tek doz 2.3 (0.5) , multipl doz 2.3 (0.33); T_{maks} (saat) tek doz 5.8 (2.0), mutlipl doz 5.1 (1.7); EAA ($_{0-\infty}$) (µg.saat/ml) tek doz 23.3 (5.8); EAA ($_{0-t}$) (µg.saat/ml) multipl doz 22.6 (4.5); $V_{alan/F(L)}$ tek doz 53.0 (13.9), multipl doz 58.2 (15.7); $T½_{el}$ (saat) tek doz 4.12 (0.80), multipl doz 4.45 (1.15); MRT (saat) tek doz 8.98 (1.54).

Multipl doz sonrası farmakokinetik profil, tek doz sonrasında elde edilen profile benzerdir. Birikme veya metabolizmanın indüksiyonu gözlenmemiştir.

Dağılım:

İnsanlarda talidomidin kesin dağılım profili henüz karakterize edilmemiştir. Rasemik talidomidin plazma proteinlerine bağlaması belirlenmemiş olmakla birlikte, (+)-(R) ve (-)-(S) enantiyomerlerin plazma proteinlerine sırasıyla sadece %55 ve %65 oranında bağlandığı bulunmuştur. Talidomid, erkek hastaların spermlerinde plazmadaki konsantrasyonuna benzer düzeyde bulunur. Bu nedenle, ilacın bilinen ciddi teratojenik etkileri nedeniyle, talidomid ile tedavi sırasında ve tedavinin sonlandırılmasından 4 hafta sonrasına kadar, erkek hastalar ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadın partnerleri risk yönetim programında belirtilen uygun kontraseptif metodlarını kullanmaları gereklidir (bakınız 4.4).

Biyotransformasyon:

Şu anda, talidomidin insanlardaki kesin metabolizması ve akıbeti bilinmemektedir. Mevcut veriler ilacın esasen non-enzimatik hidroliz ile atıldığını göstermektedir. Talidomidin minimal düzeyde sitokrom P450 enzim sisteminin katalize ettiği hepatik metabolizması vardır. *In vitro* çalışmalar prednizolonun bu enzimi indüklediğini göstermektedir. Bu bulguların *in vivo* koşullardaki ilişkisi bilinmemektedir.

Eliminasyon:

Talidomidin ortalama eliminasyon yarı-ömrünün 5.5-7.3 saat olduğu (50-400 mg arası dozlar kullanılarak yapılan tek doz çalışmalarında) gösterilmiştir.

Dozun %1'inden azı idrarla atılmış ve 48 saatten sonra idrarda talidomide rastlanmamıştır. Atılan dozun %0.1'inden azı, 4-OH-talidomid metaboliti şeklindedir ve 24 saat sonra idrarda rastlanmamıştır. Renal klirens 0.08L/saat ve toplam vücut klirensi 10.4 L/saat olarak bulunmuştur. Tek doz çalışmalarında gözlenen ortalama eliminasyon yarılanma-ömrü, çoklu dozlarda değişmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan:

50-400 mg klinik doz aralığında tek doz olarak uygulandığında talidomidin farmakokinetiği lineerdir ve dozla doğru orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

HIV-seropozitif hastalar:

Tek doz THALIDOMIDE CELGENE® uygulamasını takiben sağlıklı insan denekler ve HIV-seropozitif deneklerde yapılan farmakokinetik parametre ölçümleri arasında belirgin, anlamlı bir farklılık yoktur.

HIV-seropozitif hasta popülasyonunda yapılan talidomidin randomize, plasebo kontrollü çalışmasında, plaseboya kıyasla HIV RNA düzeylerinin arttığı görülmüştür. Bu artışın klinik önemi bilinmemektedir. Bununla beraber, bu çalışma ve daha sonra yapılmış benzer sonuçları olan bir çalışma, oldukça yüksek antiretroviral tedavinin varlığından önce yürütülmüştür.

Hepatik ve renal yetmezlik:

Çeşitli derecede böbrek yetmezliği olan ve son aşama böbrek hastalığı olan myelom hastalarından alınan farmakokinetik veriler, talidomid farmakokinetiğinde böbrek fonksiyonunun hiçbir etkisi olmadığını ve böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmasına gerek olmadığını göstermiştir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda hiçbir spesifik çalışma yapılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Erkek köpekte, insana verilen dozun 1.9 katından fazla verildiği takdirde 1 yıl sonra safra kanallarında tıkanma gözlemlenmiştir.

Fare ve sıçan çalışmalarında trombosit miktarında azalma kaydedilmiştir. Bunun daha sonrada talidomid ile ilişkili olduğu ve insana verilen dozun 2.4 katından fazla verildiği takdirde ortaya çıktığı belirlenmiştir. Bu azalma klinik belirtilerde görülmemiştir.

Bir yıllık köpek çalışmalarında, 1.8'e eşit veya insana verilen dozun 3.6 katından fazla doz verildiği takdirde dişilerde meme bezlerinde büyüme ve/veya mavi renklenmeler bunun yanı sıra uzayan kızışma dönemi gözlemlenmiştir. İnsanlarla ilişkisi bilinmemektedir.

Talidomidin tiroid fonksiyonu üzerindeki etkisi hem sıçan hem de köpekler üzerinde denenmiştir. Köpeklerde hiçbir etki gözlenmezken, dişi sıçanlarda daha fazla olmak üzere gözle görünür doza bağlı toplam ve serbest T4 düzeyinde azalma gözlemlenmiştir.

Standart genotoksisite testlerinde hiçbir mutajenik veya genotoksik etki ortaya çıkmamıştır. Farelerde, erkek sıçanlarda ve dişi sıçanlarda önerilen başlangıç dozunda tahmin edilen klinik AUC'nin sırasıyla yaklaşık 15,13 ve 39 katında hiçbir karsinojenite gözlenmemiştir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, talidomidin teratojenik etkilerine türlerin farklı direnç gösterdikleri gözlenmiştir. İnsanlarda, talidomidin teratojen olduğu kanıtlanmıştır.

Tavşanlarda yapılan bir çalışmada, talidomidin erkeklerin testislerinde dejenerasyona neden olmasına rağmen erkek veya kadınlarda fertilite indeksi üzerinde bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir.

500 mg/kg/gün doza kadar talidomid uygulanan tavşanlarda yapılan peri ve postnatal toksisite çalışmaları düşük, artan ölü doğum ve laktasyon sırasında yavrunun yaşayabilirliğinin azalması ile sonuçlanmıştır. Talidomid ile tedavi edilen annelerin yavrularında ölü doğumlar artmakta, vücut ağırlıklarındaki artış azalmakta, öğrenme ve hafızada değişiklikler olmakta, fertilite ve gebelik indeksi azalmaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristal selüloz

Povidon

Stearik asit

Kolloidal anhidr silika

Krospovidon

Anhidr laktoz

Sert jelatin kapsüller (titanyum dioksit (E171), jelatin içerir)

Baskı mürekkebi (şellak, siyah demir oksit (E172), propilen glikol içerir).

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajı içinde ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her biri 14 kapsül içeren 2 adet PVC/PE/Aclar aluminyum blister

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ER-KİM İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Gaziumurpaşa sok. Bimar Plaza No:38 D:4
Balmumcu 34349 Beşiktaş - İSTANBUL
Tel: (0212) 275 39 69 Faks: (0212) 211 29 77
e-mail:erkim-erkim.ilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

116/6

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31/05/2004

Ruhsat yenileme tarihi: 31.05.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

05.05.2011